

保寧 緩釋錠

Wontran ER

衛部藥輸字第026598字號

主成分

Wontran ER緩釋錠含有Tramadol hydrochloride 75 mg及Acetaminophen (N-Acetyl-p-aminophenol) 650 mg。

劑型

淡黃色的橢圓狀緩釋錠，一面刻“DWP”，另一面刻“WXR”。

臨床特性

適應症

使用非鴉片類止痛劑無效的中度至嚴重性疼痛。

用法用量

本藥須由醫師處方使用。除非另有處方，本品應依下述給藥：

成人

Wontran ER的首次建議劑量為1錠，給藥間隔至少12小時。本品最大單次劑量為每12小時服用1-2錠，視需要減輕疼痛，一天最多服用4錠。

兒童和青少年

尚未確定兒童和青少年使用本品的安全性及有效性。

老年人

75歲以下老年患者，若無明顯的肝、腎功能不全通常不需調整劑量。超過75歲以上老年患者，本品應謹慎使用，或依病人情況延長投與間隔。

禁忌症

之前曾對tramadol、acetaminophen、本品其它成份或鴉片過敏的病人，不能使用本品。若發生酒精、助眠藥、麻醉藥、中樞作用止痛劑、鴉片或精神藥物急性中毒亦不得使用本品。

特殊警語及注意事項

肝毒性

Wontran ER含有tramadol HCl和acetaminophen。使用acetaminophen曾有伴隨發生急性肝衰竭的案例，有時並會導致必須進行肝臟移植及死亡。大部份的肝臟損害病例都是使用超過每日4,000毫克之劑量的acetaminophen所致，且往往都涉及超過一種以上的含acetaminophen產品。過量服用acetaminophen可能是一種故意的自殘行為，也可能是患者想要獲得更大的疼痛緩解效果，或是在不知道的情況下同時使用了其他含acetaminophen的產品，因而在無意間服藥過量。

有潛在肝病的患者，以及在使用acetaminophen 期間喝酒的患者，發生急性肝衰竭的風險會更高。

應囑咐患者注意藥品的標示中是否含有acetaminophen或paracetamol成分，且不可使用超過一種以上的含acetaminophen產品。應囑咐患者，如果一天內服用了超過4,000毫克的acetaminophen，即使感覺良好，也應立即就醫。患者尤其是有肝病者，服用本藥之前需諮詢醫師。

癲癇發作

使用tramadol建議劑量的病人曾有癲癇發作的報告。自發性上市後報告指出癲癇發作的危險性會隨著tramadol劑量超過建議劑量而增加。服用選擇性serotonin再吸收抑制劑(SSRI)抗鬱劑或食慾抑制劑(TCAs)及其它三環化合物(如cyclobenzaprine、promethazine)等或鴉片的病人，併服tramadol會增加癲癇發作的危險性。

服用MAO 抑制劑、抗精神分裂症藥物(neuroleptics)或其它會降低癲癇發作閾值的藥物之病人，服用tramadol可能會增加癲癇發作的危險性。癲癇病人、曾有癲癇發作的病人或診斷確定有癲癇發作危險(如頭部外傷、代謝異常、戒除酒精及藥物、中樞神經系統感染)的病人，發生癲癇發作的危險性也可能增加。Tramadol過量時，使用naloxone可能會增加癲癇發作的危險性。

類過敏性休克(anaphylactoid)反應

對codeine及其它鴉片類藥物曾有類過敏性休克反應的病人之危險性會增加，因此不能使用本品。

自殺風險

- 對有自殺傾向或成癮傾向的患者，切勿處方Wontran ER。
- 對正在使用鎮靜劑或抗憂鬱劑的患者，以及喝酒過量和患有情緒障礙或憂鬱症的患者，處方Wontran ER時應謹慎。

審慎處方tramadol乃是安全使用本藥的基礎。對有憂鬱症或自殺傾向的患者，應考慮使用非麻醉性鎮痛劑。在有情緒障礙或自殺念頭或意圖之過往病史的患者中，以及有濫用鎮靜劑、酒精及其他CNS 活性藥物之病史的患者中，曾有發生與使用tramadol相關之死亡的病例【參見警語，過量風險】。

過敏/過敏性反應

在接受tramadol治療的患者中，曾有發生嚴重和極少數致死之過敏性反應的報告。這些事件通常都是發生於首次投藥之後。其他見於報告的過敏反應包括搔癢、蕁麻疹、支氣管痙攣、血管性水腫、毒性表皮剝脫症、以及Stevens-Johnson症候群。曾對codeine及其他鴉片類藥物發生類過敏反應的患者可能有較高的風險，因此不可使用Wontran ER【參見禁忌】。

上市後曾有發生與使用acetaminophen相關之過敏及過敏性反應的報告。臨床表徵包括：口及喉嚨腫脹、呼吸窘迫、蕁麻疹、皮疹、搔癢、以及嘔吐。偶有發生危及生命並須緊急送醫治療之過敏性反應的報告。應囑咐患者，如果發生這些症狀，應立即停藥並就醫診治。切勿處方本藥給對acetaminophen過敏的患者。

呼吸抑制

易發生呼吸抑制的病人使用本品要小心。併用大劑量tramadol與麻醉藥物或酒精可能會發生呼吸抑制。此類病例視同過量。若要給與naloxone，需小心使用因該藥可能會加劇癲癇發作。

與CNS抑制劑併用

服用CNS抑制劑如酒精、鴉片、麻醉劑、phenothiazines、安神劑或鎮靜助眠劑的病人，使用tramadol要小心且要降低tramadol劑量。

顱內壓增加或頭部外傷

顱內壓增加或頭部受傷的病人使用本品要小心。

使用於依賴鴉片類藥物的病人

本品不能用於依賴鴉片類藥物的病人。已證明tramadol對某些先前曾依賴其它鴉片類藥物的病人，會再引起其精神依賴性。

與酒精併用

慢性重度酒精濫用者可能會因過度使用acetaminophen而增加肝毒性危險。

戒除

突然停用本品可能會發生戒除症狀。突然停用tramadol hydrochloride亦極罕有發生恐

慌、嚴重焦慮、幻覺、感覺異常、耳鳴及不尋常中樞神經系統症狀的報告。臨床經驗建議逐漸減少劑量可減輕戒除症狀。

與MAO抑制劑及Serotonin再吸收抑制劑併用

本品用於正接受單胺氧化酶的病人要非常小心。Tramadol與MAO抑制劑或SSRI併用會增加不良反應的危險性，包括癲癇發作及serotonin症狀。

用於腎臟疾病病人

腎功能不全病人使用本品之情形未有研究。已知腎功能不全的病人，會延遲tramadol之排除，在輕度及中度腎功能不全的病人，建議依病人情況考慮延長本品投與間隔，不建議本品使用於重度腎功能不全(Cr_{cl}<30 mL/min)之病人。

用於肝臟疾病病人

不建議本品用於重度肝功能不全病人。有肝病者，服用本藥之前需諮詢醫師。

一般注意事項

不要超過本品的建議劑量。本品不要與其它含有tramadol或acetaminophen的藥品一起服用。

交互作用

併用MAO抑制劑及Serotonin再吸收抑制劑

某些中樞作用藥品與 MAO抑制劑之交互作用曾有報告【見「與MAO抑制劑及Serotonin再吸收抑制劑併用」之說明項】

併用Carbamazepine

Tramadol hydrochloride併用carbamazepine會顯著增加tramadol的代謝。正在服用carbamazepine的病人併用本品，可能會顯著降低本品主成份之一tramadol之止痛效果。

併用Quinidine

Tramadol會被CYP2D6代謝成M1(活性代謝物)。Quinidine與tramadol併用會增加tramadol的濃度。尚未明瞭這些現象的臨床結果。

併用Warfarin類化合物

本品若與warfarin類化合物併用，須在適當醫療情況下定期評估凝血時間，因為某些病人曾有INR增加的報告。

併用CYP2D6抑制劑

人類肝臟微粒體離藥物交互作用研究顯示併用CYP2D6 抑制劑如fluoxetine、paroxetine及amitriptyline可能會略微抑制tramadol的代謝。

併用Cimetidine

未研究本品與cimetidine的併用。併用tramadol及cimetidine在臨床上不會顯著影響tramadol的藥物動力學。

懷孕及哺乳

已證明tramadol會穿過胎盤。未對懷孕婦女作過充分且完善對照的研究。懷孕期間的使用安全性尚未確定。因未曾研究本品用於嬰兒及新生兒的安全性，故不建議哺乳婦使用本品。

對駕駛及使用機械能力的影響

本品可能會妨礙病人從事潛藏傷害之活動(如駕車或操作機械)所需之智力或精神。

副作用

Tramadol hydrochloride和acetaminophen合併使用，最常被報告的副作用發生於中樞神經系統及胃腸系統。最常被報告的不良反應為噁心、暈眩及嗜眠。此外，常觀察到下列副作用，雖然其發生頻率通常較低：

- 全身一虛弱、疲倦、熱潮紅。
- 中樞及週邊神經系統—頭痛、震顫。
- 胃腸系統—腹痛、便秘、腹瀉、消化不良、脹氣、口乾、嘔吐。
- 精神病學—厭食、焦慮、迷惑、欣快、失眠、神經質。
- 皮膚及附屬組織—搔癢、疹、流汗增加。

具顯著臨床意義且至少與Tramadol hydrochloride和acetaminophen合併使用產品有關之常見副作用包括：

- 全身—胸痛、僵硬、暈厥、戒除症狀。
- 心血管疾病—高血壓、高血壓惡化、低血壓。
- 中樞及週邊神經系統—運動失調、抽搐、張力過強(hypertonia)、偏頭痛、偏頭痛惡化、非自主性肌肉收縮、感覺異常、人事不省、頭暈。
- 胃腸系統—吞嚥困難、黑糞、舌水腫。
- 聽覺及前庭異常—耳鳴。
- 心跳速度及心律異常—心律不整、心悸、心搏過速。
- 肝臟及膽道系統—肝功能測試異常。
- 代謝及營養異常—體重減輕。
- 精神疾病—記憶缺失、人格解體、抑鬱、濫用藥物、情緒不穩定、幻覺、陽萎、惡夢、思考異常。
- 紅血球細胞異常—貧血。
- 呼吸系統—呼吸困難。

泌尿系統—蛋白尿、排尿異常、寡尿、尿液滯留。

- 視覺異常—異常視覺。

先前的臨床試驗或上市後曾被報告與tramadol hydrochloride有關具顯著臨床意義之其它副作用。

與tramadol產品有關曾被報告的副作用包括：直立性低血壓、過敏反應(包括類過敏性休克及搔癢、Stevens-Johnson症候群/毒性表皮剝脫溶解症候群，即toxic epidermal necrolysis syndrome縮寫為TENs)、認知功能異常、自殺傾向、肝炎、肝衰竭及腸胃出血。被報告的實驗室異常包括肌酐酸值上升。Tramadol與其它serotonin 協同劑如SSRI及MAO抑制劑併用，曾有serotonin症狀的報告(該症狀可能包括發燒、興奮、寒顫及精神激越(agitation))。內含Tramadol成份的藥品其上市後的使用經驗中，有少數曾出現精神錯亂、瞳孔縮小、瞳孔放大以及言語障礙。以及有非常少數的報告出現運動障礙。Tramadol的上市後藥品監視曾出現罕見的warfarin作用改變，包括凝血時間增加。

先前的臨床試驗或上市後曾被報告與acetaminophen有關具顯著臨床意義之其它副作用包括：使用acetaminophen後罕發生過敏反應(主要是皮膚疹)或敏感報告，且通常可藉由停藥來控制，且必要時進行症狀治療。曾有數個報告建議acetaminophen與warfarin類化合物併用可能會產生低前凝血酶血症(hypoprothrombinemia)。但在其它研究中，凝血時間未有變化。

過量

本品是複方產品。過量的臨床表現包括 tramadol毒性的徵象及症狀、acetaminophen毒性的徵象及症狀或兩者皆有。Tramadol過量的初期症狀可能包括呼

吸抑制及/或癲癇發作。服用acetaminophen過量會在服藥24小時內看到初期症狀，可能包括：胃腸不適、厭食、噁心、嘔吐、不適、蒼白及出汗。

人類經驗

Tramadol

Tramadol過量的嚴重潛在後果為呼吸抑制、昏睡、昏迷、癲癇發作、心跳停止及死亡。

Acetaminophen

Acetaminophen大量過量對某些病人可能會造成肝毒性。潛在肝毒性過量的早期症狀可能包括：胃腸刺激、厭食、噁心、身體不適、蒼白及出汗。肝毒性的臨床及實驗室證據可能要等到攝入後48-72小時才明顯可見。

治療

本品單次或多次過量可能是種潛在致命多種藥物過量，情況允許下，建議要諮詢適當的專家。

Naloxone雖能治療tramadol過量所引起之部分症狀，使用naloxone也會增加癲癇發作的危險性。根據tramadol的使用經驗，過量時採取血液透析助益不大，因在四小時透析時間所移除的藥物少於攝入劑量的百分之七。

治療本品過量，除了一般的支持性療法外，首要注意保持充分的呼吸暢通。須設法降低藥物吸收。病人若意識清楚（充分的咽部及喉部反射），可用機器誘發嘔吐，或使用吐根糖漿。口服活性炭（1g/kg）應用於胃排空之後。初次給藥須併用適當的通便劑。假如重複給藥，通便劑可能須需要交替給藥。低血壓的病因通常是循環血量減少，須用液體補液。視情況給與血管收縮劑及其它支持療法。必要時，無意識的病人在胃灌洗之前須先插入袖口狀的內氣管導管，幫助病人呼吸。成年病人及兒童病人發生過量時，若不清楚其所攝入之acetaminophen量為何或對其攝入時間有疑問或不確定，須測量其acetaminophen血漿濃度值並使用acetylcysteine治療。若不能進行分析且估計成人和青少年之acetaminophen攝入量超過7.5-10公克，兒童之acetaminophen攝入量超過150 mg/kg，須投與 N-acetylcysteine並維持一個完整的療程。

藥理作用

化學名

Tramadol hydrochloride之化學名為 (±) cis-2- ([dimethylamino] methyl)-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol hydrochloride

Acetaminophen 之化學名為 N-acetyl-p-aminophenol (4-hydroxyacetanilide)

藥效學特性

Tramadol是種作用於中樞之止痛化合物。至少有兩種互補的作用機轉，原型和活性代謝物 (M1) 代謝物與μ鴉片接受體連結，對norepinephrine及serotonin之再吸收有微弱的抑制作用。Acetaminophen是另一種作用於中樞之止痛藥物，尚不清楚其止痛作用之確切位置和作用機轉。使用標準動物模型評估，tramadol及acetaminophen複方有協同作用。

藥動學特性 通則

Tramadol是以消旋物 (racemate) 給藥，循環中可測得tramadol及M1之[-]和[+]型。與acetaminophen相較，tramadol的吸收較慢且半衰期較長。連續7天每12小時口服一錠Wontran ER (Tramadol 75 mg / Acetaminophen 650 mg) 複方錠劑至穩定狀態，給藥後的tramadol可在3.7小時達到最高血漿濃度值 232.0 ng/ml，acetaminophen在1.4小時後達到最高血漿濃度值 5.3 μg/ml。

依文獻記載，健康自願者單次服用及多次服用tramadol及acetaminophen，未顯示兩者之間有明顯的藥物交互作用。

吸收

單次口服100 mg的tramadol 錠，tramadol hydrochloride之平均絕對生體可用率約75%。

健康成人服用Wontran ER達穩定狀態時，約在服藥後3.7小時及4.0小時可達消除tramadol及M1之最高血漿濃度。

服用Wontran ER，acetaminophen之口服吸收迅速且幾乎完全吸收，主要是在小腸被吸收。1.4小時內可達到acetaminophen之最高血漿濃度。

食物效應

Wontran ER與食物併服的影響未知。

分佈

靜脈注射100 mg，男性及女性之tramadol 分佈體積為2.6和2.9 L/kg。Tramadol與人體血漿蛋白質之結合率約為20%。

Acetaminophen 可廣泛分佈於大部份的身體組織，脂肪除外。Acetaminophen之分佈體積約為0.9 L/kg。相當小比例 (20%) 的acetaminophen會與血漿蛋白質結合。

代謝

依文獻記載，健康自願者服用Tramadol / Acetaminophen複方錠劑所得之tramadol及其M1代謝物血漿濃度值，不會明顯異於單獨服用tramadol所測得之值。約30%的劑量以原型排泄至尿液中，60%的劑量則以代謝物形式排泄。主要的代謝途徑是在肝臟中進行N-及O-demethylation及glucuronidation或sulfation。Tramadol經由多種途徑被代謝，包括CYP2D6。

Acetaminophen主要是在肝臟經由一級 (first-order) 動力學被代謝，主要包括三種不同的途徑：

- 與glucuronide接合
- 與sulfate接合及
- 經由cytochrome P450酵素途徑氧化。

排除

Tramadol及其代謝物主要是經由腎臟排除。消除tramadol及M1代謝物之血漿排除半衰期約為6小時及7小時。依文獻記載，Tramadol/Acetaminophen複方錠劑多次投與時，消除tramadol的血漿排除半衰期會由約六小時增至七小時。成人的acetaminophen半衰期約為2-3小時。兒童的acetaminophen半衰期值較短，但新生兒及肝硬化病人的acetaminophen半衰期值較長。Acetaminophen自體內排除主要是經由與劑量有關的模式形成glucuronide及sulfate接合物。低於9%的acetaminophen是以原型排泄至尿中。

臨床使用前之安全性資料

Tramadol / Acetaminophen複方

未對tramadol及acetaminophen複方產品做過動物或實驗室研究以評估其致癌性、遺傳突變性或生育力不全。大鼠口服tramadol及acetaminophen複方未觀察到其後代有藥物相關之致畸胎作用。大鼠服用8.3倍人類最高劑量之母體毒性劑量

(50 / 434 mg / kg tramadol / acetaminophen)，發現tramadol / acetaminophen複方藥物有胚毒性及胎毒性，但此劑量未有致畸胎毒性。胚毒性及胎毒性會造成胎兒體重減輕及額外肋骨增加。較低及且不嚴重的母體毒性劑量 (10 / 87 及 25 / 217 mg / kg tramadol / acetaminophen) 不會發生胚毒性或胎毒性。

Tramadol Hydrochloride之致瘤性/致突變性

老鼠致瘤性研究會觀察到輕微但具統計意義的兩種常見之鼠類腫瘤，肺部及肝臟，特別是年長的小鼠 (服用高達30 mg/kg 的劑量約兩年，雖然這個研究未使用最高耐受劑量)。該發現不被視為tramadol對人類會造成危險性。大鼠致瘤性研究未有此發現。

Tramadol在下述分析未有致突變性：Ames Salmonella微粒體活化試驗、CHO/HPRT哺乳細胞分析、老鼠淋巴瘤分析 (未有代謝性活化)、小鼠之主要致死突變、中國田鼠之染色體時變試驗及小鼠和中國田鼠之骨髓微核體研究。

老鼠淋巴瘤分析及小鼠微核體試驗若有代謝活化作用，每週會出現突變結果。總而言之，這些試驗所得之結果顯示tramadol對人類沒有遺傳毒性。

生育力不全/對生殖力之影響

公鼠及母鼠口服tramadol劑量高達50 mg/kg及75 mg/kg未觀察到生育力會受影響。曾以tramadol對大鼠做過出生前及出生後之評估。母體口服 (灌食) 50 mg/kg或更高的劑量其後代之體重會減輕，且哺乳初期服用80 mg/kg的劑量 (6-10 倍之最大人體劑量) 會降低幼鼠存活率。母體服用8、10、20、25 或 40 mg/kg的劑量，其後代未觀察到毒性。在該試驗中，tramadol所有劑量皆觀察到母體毒性，但是僅有在較高劑量時才會對後代有顯著的影響，此時母體毒性亦較嚴重。

藥劑學特性

賦形劑

本品之非活性成分為 Hypromellose 2910、Colloidal silicon dioxide、Low substituted hydroxypropylcellulose、Croscovidone、Yellow No.4、Magnesium stearate、Opadry yellow (85F12347)

配伍不相容性

未知。

架貯期

二年。

貯存上之特殊注意事項

貯於25°C (77°F)，可容許於15~30°C (59~86°F) 貯存。

包裝

100錠PE瓶裝。

100錠PVDC-ALU 鋁箔盒裝

製造廠：Daewon Pharm. Co.,Ltd

廠址：24, Jeyakongdan, 1-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si,

Gyeonggi-do, Korea

藥商：韋淨貿易股份有限公司

地址：台北市松江路65號4樓